Lane Medical Library

Aus der IV. medizinischen Universitäts-Klinik im Städt. Krankenhaus Moabit

Ueber die Wirkung der Leberfütterung auf das rote Blutbild und den Cholesterinspiegel im Serum des gesunden Menschen

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Werner Forßmann

aus Berlin

Tag der Promotion: 2. 2. 1929

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstraße 29.

226

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. von Eicken

Referent: Geh. Med. Rat Prof. G. Klemperer
Korreferent: Prof. Steudel

Dem Andenken
meines im Felde gefallenen Vaters

Nachdem die Versuche, eine künstliche Schlagaderverkalkung durch mechanische Blutdruckerhöhung und durch Einspritzungen von Adrenalin eindeutig zu erzeugen, gescheitert waren, erhielt die experimentelle Atheroskleroseforschung durch die im Jahre 1908 begonnenen und in den Jahren 1911/12 abgeschlossenen Arbeiten von L u b a r s c h und S t e i n b i ß einen neuen Anstoß. Gelegentlich anderer Versuche, bei denen Kaninchen mit tierischer Leber gefüttert wurden, fanden sich mit großer Regelmäßigkeit Veränderungen an der Gefäßinnenhaut, die dem Bilde der menschlichen Schlagaderverkalkung nahe zu stehen schienen. Diese Ergebnisse veranlaßten die Forscher dazu, Kaninchen regelmäßig mit tierischen Organen zu ernähren. Sie benutzten dazu Leber, Nebennieren und Muskelfleisch vom Pferde, welches, da die Tiere die Annahme von frischem tierischem Eiweiß verweigerten, im Dampfbade getrocknet wurde und zu Pulver verarbeitet wurde. Hiervon erhielten die Tiere neben Semmeln und dünnem Tee täglich 12—20 g je nach ihrem Körpergewicht, eine Menge, die dem vorher durch Stoffwechselversuche ermittelten Eiweißbedarfe der Tiere entspricht. Die Veränderungen der mit Muskelfleisch gefütterten Tiere waren so gering, daß sie nicht verwertbar waren; dagegen starben die anderen, namentlich aber die mit Nebennieren ernährten Versuchstiere je nach ihrem Körperzustande nach längerer oder kürzerer Zeit, und es fanden sich bei der Leichenschau ausgedehnte Gefäßveränderungen. Die Forscher führten diese Erscheinungen auf eine Giftwirkung zurück, dadurch, daß die Zufuhr von artfremdem tierischem Eiweiß einen ungeheuer schweren Eingriff in den Stoffwechsel des Pflanzenfressers darstelle. Hieraus zogen sie Schlüsse auf die Entstehung der menschlichen Schlagaderverkalkung durch artfremdes Eiweiß und seine Abbauprodukte.

Von anderen Forschern wurden mit derselben Fragestellung Fütterungsversuche mit anderen Organen unternommen. Dabei zeigte sich, daß je nach der Art des verwandten Materials die Ergebnisse verschiedene waren. So ergaben z. B. Fütterungen von

Eigelb und Gehirn deutliche Ausschläge, während Muskelfleisch ebenfalls aus den Versuchsreihen ausgeschlossen werden mußte. Nähere Versuche und Betrachtungen lehrten, daß der Ausfall der Versuche abhängig war vom Cholesteringehalt der zur Verfütterung gewählten Organe. Hierdurch veranlaßt verwandten andere Forscher reines Cholesterin, das in Oel gelöst wurde. (Arbeiten von Wacker und Hueck, sowie von Anitschkow). Aus diesen Beobachtungen ging hervor, daß die Entstehung der Atherosklerose von der Steigerung des Cholesteringehaltes des Blutes abhängig ist. So kam es, daß die Erforschung der Schlagaderverkalkung und die des Cholesterinstoffwechsels in immer engere Beziehungen zueinander traten.

Anschließend an die oben zitierten Arbeiten stellten daher zunächst Versé und dann später Schönheimer das Bild einer experimentellen Cholesterinkrankheit beim Kaninchen auf. Schönheimer fütterte die Tiere mit Cholesterin, das in Erdnußöl gelöst wurde, und beobachtete dabei eine ausgedehnte anisotrope Verfettung der Organe, sowie eine hochgradige Lipämie. Er weist ferner darauf hin, daß der Vorgang der Verdauungslipämie bei Pflanzenfressern und bei Allesfressern grundlegend verschieden ist. Andere Arbeiten und Tierversuche, sowie Vergleiche mit Befunden bei Menschen führten dann auch zu der Kenntnis von der Verschiedenheit, des Cholesterinstoffwechsels dieser beiden Tierarten. Insbesondere ist diese Frage in den Arbeiten von Löwenthal eingehend erörtert.

Für diese Unterschiede sind sowohl die Aufnahme, als auch die Ausscheidung des Cholesterins maßgebend. Während es beim Allesfresser nach Aufnahme einer einmaligen Fettmenge zur Ausbildung einer deutlichen Verdauungslipämie kommt, läßt sich eine solche beim Pflanzenfresser nicht erzeugen. Eine Lipämie läßt sich beim Kaninchen durch Verfütterung großer Cholesterinmengen erzeugen, sie tritt aber erst nach längerer Fütterungszeit auf, um dann wiederum länger anzuhalten, als die Fütterungsperiode. Anders ist es bei Menschen und Hunden. Hier läßt sich bei Verfütterung von Cholesterin zwar ein kurzer und geringer Anstieg seiner Menge im Blute erzielen, während es nicht möglich ist, eine länger dauernde Periode der Cholesterinämie zu erzielen. Ausgehend von der Tatsache, daß viel Cholesterin in der Nahrung

die Gallensäurenbildung fördert, daß diese wiederum die Gallenausscheidung vermehrt und dadurch — gleichsam in einem kreisförmigen Prozeß — wiederum die Bedingungen für die Cholesterinaufnahme günstiger gestaltet, nimmt man an, daß beim Pflanzenfresser durch den geringen Cholesteringehalt der Nahrung eine geringe Gallensäurebildung und dadurch wiederum eine verschlechterte Resorption des Cholesterins zustande kommt. Unter Bezugnahme auf diese Tatsachen stellte Schönheimer Versuche an und fand, daß ein Zusatz von desoxycholsaurem Natrium zur Nahrung beim Pflanzenfresser eine Steigerung der Fettaufnahme bewirkt, während beim Allesfresser hierdurch die Cholesterinaufnahme gefördert wird, eine Beobachtung, die wiederum den Unterschied im Fett- und Lipoidstoffwechsel bei Pflanzenfressern und Allesfressern betont. Hierzu kommt noch, daß man bei den Pflanzenfressern ein physiologisches Unvermögen der Leber, Cholesterin auszuscheiden findet, so daß man von einer „Abdichtung des Leberfilters" zu sprechen berechtigt zu sein glaubte. Diese Dichtigkeit des Leberfilters scheint nun vorübergehend zu bestehen, aber überwunden werden zu können, da es nach Monaten wieder zu einem Absinken des Cholesterinspiegels kommt: das Tier hat die Ausscheidung erlernt. Dabei kommt es auch frühzeitig beim Pflanzenfresser zu einer Cholesterinausscheidung durch die Niere.

Ueber die Lipämie und die Bedingungen ihres Zustandekommens beim Allesfresser hat Bang sehr wichtige Feststellungen gemacht. Zunächst legte er die normalen Werte bei Hunden und Menschen in nüchternem Zustande fest, um sich daraufhin mit den physiologischen Schwankungen, also den Schwankungen nach Nahrungsaufnahme und nach längeren Hungerzeiten zu befassen. Bei Hunden kann der Fettgehalt des Blutes nach längerem Hungern sowohl unverändert, als auch vermehrt oder auch vermindert sein, wobei die Zeit des Hungerns keine Rolle spielt. Die Schwankungen der Lipoidwerte sind nur ganz unbedeutend. Nach Zufuhr von Fett findet man fast stets eine Steigerung des Fettgehaltes des Blutes, die aber in seltenen Fällen auch fehlen kann. Sie spielt sich so ab, daß die Steigerung der Petrolätherfraktion, die in der Hauptsache aus Neutralfetten besteht, nach einer Stunde bemerkbar wird, in 2—3 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um dann wieder

abzusinken. Die Dauer dieser Reaktion ist abhängig von der Menge des zugeführten Fettes. Die Alkoholfraktion, d. h. Lipoide im allgemeinen, bleibt meist unverändert, wobei im Falle der Steigerung nicht Cholesterinester diese bedingen, sondern Phosphatide. Bei Menschen findet sich nach Fettzufuhr eine starke Steigerung der Petrolätherfraktion, also der Neutralfette. Aber auch nach großen Fettmengen kommt nur eine ganz geringe Lipämie zustande, während bei gewöhnlicher Nahrung der Fettgehalt des Blutes nach Nahrungsaufnahme unverändert ist.

Da das Auftreten der Lipämie sehr launenhaft ist, unterzog B a n g die Bedingungen ihres Auftretens näheren Untersuchungen. Er fand dabei, daß zunächst einmal die Verschiedenheit der Fettarten eine bedeutende Rolle spielt. So tritt bei Hunden nach Verabreichung von Schmalz keine Verdauungslipämie auf, während Butter diese oft, Olivenöl immer zustande bringt. Auch die Gewöhnung an Fette spielt eine gewisse Rolle; so fand B a n g, daß bei Hunden wie bei Menschen die Lipämie stets geringer wurde und schneller absank, je länger sie im Versuche waren.

Was die Bedeutung der übrigen Nahrungsstoffe anbetrifft, so fand sich, daß Fütterung mit Fleisch und Brot allein keine Lipämie zu erzeugen imstande ist. Kohlehydrate als Zusatz zur Fettnahrung wirken hingegen hemmend. B a n g nimmt hier eine Mitwirkung der Leber an, die bei starkem Glykogengehalt das Fett schnell aus dem Blute aufnehme und speichere, um es dann ebenso wie den Zucker bei Bedarf wieder an das Blut abzugeben. Einer näheren Untersuchung unterzog B a n g das Glyzerin. Bekanntlich werden die Neutralfette im Darme verseift und als Seifen resorbiert. In der Darmwand findet dann die rückläufige Synthese in Neutralfett statt. Nach M u n k findet ein solcher Aufbau auch nach Verfütterung freier Fettsäuren ohne Glyzerinzufuhr statt. Um die Frage zu klären, woher das hierzu benötigte Glyzerin stammt, erhielten die Versuchstiere Oel, Oelsäure und ein Glyzerin-Oelsäuregemisch während verschiedener Versuchsreihen in einander entsprechenden Mengen. B a n g fand nun, daß Neutralfett und das Glyzerin-Fettsäuregemisch Lipämie erzeugen, während die Verfütterung freier Fettsäuren wirkungslos ist. Er nimmt an, daß die resorbierten Fettsäuren nicht in die Lymphwege, sondern über den Pfortaderkreislauf zur Leber gelangen, um dort umgebaut und gespeichert

zu werden. Auch die Individualität der Versuchstiere spielt beim Zustandekommen der Lipämie eine gewisse, nicht unbedeutende Rolle.

Der Cholesteringehalt des Blutes ist nach B a n g ' s Untersuchungen bei Allesfressern recht konstant und bleibt auch während der Aufnahme von Fett unverändert. Nur bisweilen findet sich eine ganz geringe alimentäre Steigerung. Fütterung von Fleisch und Brot beeinflußt den Cholesterinspiegel nicht. Wird reines Cholesterin zusammen mit Fleisch gegeben, so kommt es zu keiner Steigerung, dagegen geht bei Verfütterung von reinem Cholesterin und Fett der Cholesteringehalt des Blutes schnell in die Höhe und bleibt einige Stunden lang vermehrt (Versuche an Hunden). Das Cholesterin wird mit dem Fett zusammen resorbiert, da es sich in diesem löst; aus dem Blute wird es rasch wieder entfernt. Die Hypercholesterinämie geht der Lipämie parallel: Wo eine große Steigerung des Fettgehaltes des Blutes vorhanden ist, ist auch die Voraussetzung für eine größere Hypercholesterinämie gegeben. Das Cholesterin wird vom Darme aus resorbiert und kommt mit dem Blute entweder direkt oder über die Chylusgefäße zur Leber und wird dann mit der Galle wieder in den Darm ausgeschieden. Daher findet sich bei Gallenstauung stets eine Hypercholesterinämie. Da sich das Cholesterin in kolloidaler Lösung befindet, kommt es nicht zu groben optischen Veränderungen im Serum, es gibt keine Rahmschicht, keine Trübung oder Opaleszenz. Bei seinen Versuchen fand B a n g, daß Kaninchen als Versuchstiere unbrauchbar sind, denn bei ihnen tritt selbst nach großen Fettmengen keine Verdauungslipämie auf.

Es beschäftigte nun die Forscher die Frage, welche Bedingungen denn nun eigentlich eine Lipoidstauung herbeiführen könnten. Hypercholesterinämien fand man zunächst einmal bei Zuständen von Vitaminverarmung. Ferner führen die verschiedensten Ausfallserscheinungen der Geschlechtsorgane, wie man annehmen zu dürfen glaubt, zu einer Aenderung der Dichte des Leberfilters. In der Schwangerschaft wird das Cholesterin in der Galle vermindert, im Blute dagegen vermehrt gefunden, ein Zustand, der sich mit dem Momente der Geburt schlagartig ändert. In den Wechseljahren findet sich ebenfalls eine Cholesterinämie; andererseits sinkt der Lipoidwert bei starker Tätigkeit der Geschlechtsorgane, also

namentlich während der monatlichen Blutungen der Frauen stark herab. Aehnliche Befunde boten Kastrierte; bei ihnen stellte man das Auftreten einer Cholesterinämie fest, deren Dauer die eines Jahres nach der Kastration überschreiten kann.

Außer den Beziehungen der endokrinen Organe zum Cholesterinstoffwechsel scheinen auch besondere Ernährungsbedingungen in ähnlichem Sinne zu wirken. So beobachtete Kuszcinsky bei den Kirgisen, daß eine ausschließlich tierische Kost zu einer Reihe von Krankheitsbildern führt, die auf eine chronische Steigerung des Cholesteringehaltes des Blutes zurückgeführt werden müssen.

Der Ueberblick über die zitierten Arbeiten und ihre mannigfaltigen Ergebnisse zeigt so recht die Schwierigkeiten des Problems und die Vielseitigkeit der Fragestellung. Restlos ist die Frage der Beziehungen der Cholesterinfütterung zur Atherosklerose der Allesfresser nicht geklärt worden, so daß Löwenthal in einer ausführlichen Arbeit die Frage der Erzeugung einer experimentellen Atherosklerose durch Cholesterinfütterung beim Allesfresser erneut aufgriff.

Er benutzte als Versuchstiere weiße Mäuse, die er mit 5%igem Cholesterinöl fütterte. Er gab davon täglich während mehrerer Monate 0,3 g. Tiere, die diesen Zusatz zur gewöhnlichen Nahrung erhielten, zeigten gar keine oder nur geringfügige Befunde. Wurden die Tiere außerdem noch kastriert, so gab es ausgedehnte Veränderungen am Gefäßsystem. Andere Tiere erhielten neben dem Cholesterin eine fast ausschließlich aus Hühnereiweiß bestehende Nahrung; sie zeigten ebenfalls starke atherosklerotische Veränderungen der Gefäße. Löwenthal nimmt an, daß es bei ihnen zu einer verstärkten Aufnahme, bei den kastrierten Tieren zu einer verminderten Abgabe von Cholesterin kommt.

Wurde in den oben angeführten Arbeiten insbesondere die Beziehung einer Verfütterung von Organsubstanz, bzw. von reinem Cholesterin zum Cholesterinstoffwechsel und zum Cholesteringehalt des Blutes behandelt, so sind von anderer Seite — es handelt sich dabei um ziemlich alte Arbeiten — wiederum die Beziehungen der Organfütterung zur Blutbildung einer näheren Prüfung unterzogen worden. So untersuchten Goldscheider und Jakob im Jahre 1894 die Wirkung von Organextrakten auf das weiße

Blutbild. Die Verfasser fanden, daß bei Kaninchen die Einspritzung von Glyzerin-Carbolsäureauszügen aus Milz, Briesel und Knochenmark zunächst eine leichte Senkung der Zahl der weißen Blutkörperchen bewirkt, um sie dann deutlich ansteigen zu lassen. Auszüge von Nieren, Leber, Bauchspeicheldrüse und Schilddrüse waren in dieser Hinsicht ohne Wirkung. Auch bei Menschen konnten sie ähnliche Beobachtungen machen. Sie führen ihre Versuchsergebnisse auf einen durch die Auszüge bewirkten chemotaktischen Mechanismus zurück. Ferner liegt von Cohnstein, der sich vornehmlich auf englisch-amerikanische Literatur stützt, aus dem Jahre 1896 eine Arbeit vor, nach der es ihm gelungen ist, durch Verfütterung von wäßrigen Milzauszügen bei künstlich entbluteten Hunden und blutarmen Menschen das Blutbild günstig zu beeinflussen. Es wurde sogar damals auf seine Veranlassung ein fabrikmäßig hergestellter Extrakt in den Handel gebracht, der anscheinend nicht die verdiente Beachtung fand und dann in Vergessenheit geriet.

Im Jahre 1906 erschienen von Carnot Arbeiten über „Hämopoëtine", in denen er über die blutbildende Wirkung von Organextrakten und Serum Mitteilung macht. Diese Angaben wurden im Jahre 1925 von M. und A. Leffkowitz nachgeprüft. Diese fanden ebenfalls, daß Einspritzung von arteigenem Serum und wäßrigen Organextrakten die Blutbildung beim normalen und beim künstlich entbluteten Meerschweinchen günstig beeinflußten. Dabei war die Wirkung der benutzten Stoffe verschieden, und zwar wirkte Serum am schwächsten, während Milzauszug stärker, am stärksten aber Knochenmarksextrakt wirkte.

Auf diese Arbeiten folgten dann — abgesehen von einigen unbedeutenderen Veröffentlichungen — die epochemachenden Arbeiten von Whipple und Robscheit-Robbins über Beeinflussung von Blutungsanämien bei Hunden. Die Verfasser senkten den Hämoglobingehalt des Blutes der Versuchstiere auf 40—50% und erhielten ihn durch fortgesetzte Aderlässe über längere Zeit dauernd auf dieser niedrigen Stufe. Sie wählten daneben ein Futter, das so zusammengesetzt war, daß sein Einfluß auf die Blutbildung nach Möglichkeit ganz gleichmäßig war. Dadurch konnten sie, unter Zuhilfenahme ebenfalls entbluteter Kontrolltiere, die Wirkungen der verschiedensten Zulagen zu dieser

Grundkost beobachten. Die Fütterung mit Leber, Herz und Skelettmuskeln hatte einen günstigen Einfluß auf die Blutbildung. Namentlich war bei der Verfütterung von Rinderleber eine außerordentliche starke Anregung der Neubildung zu beobachten. Geringer war die Wirkung von Herz, noch geringer die von Muskelfleisch. Hier verhielten sich die Ergebnisse ähnlich denen bei der Verabreichung von Eisen, das in Form der Blaud'schen Pillen gegeben wurde. Es war bei kurzdauernder Blutarmut wirkungslos, während langdauernde Zustände in geringem Maße gebessert wurden. Arsen, das als Fowler'sche Lösung gegeben wurde, war kaum, Germaniumdioxyd war überhaupt nicht wirksam.

Fütterung mit frischen Gemüsen war ohne Erfolg; auch die Einwirkung von Spinat war bedeutungslos. Ebensowenig wirkten Milcherzeugnisse, wie Butter und Käse; Vollmilch war unwirksam. In einer anderen Versuchsreihe wurde festgestellt, daß glatte Muskulatur die Blutbildung stärker beeinflußte, als quergestreifte. Dagegen waren die Ergebnisse bei Verfütterung von Nieren von Schweinen und Rindern, ebenso wie von Lebern von Rindern, Schweinen und Hühnern sehr günstig. Verfütterung von Fischlebern und ganzen Fischen, also sehr cholesterinreichen Substraten, war vollkommen unwirksam. Die Ergebnisse der Eisenzulagen waren je nach den Versuchsbedingungen außerordentlich verschieden. Im Vergleiche zu den verschiedensten Zulagen zur Grundkost war die Wirksamkeit der Gaben von Warmblüterleber bei weitem die größte.

Auf Grund dieser Beobachtungen begannen Minot und Murphy bei kranken Menschen Zustände von Blutarmut zu behandeln, und sie schritten zu einer „speziellen diätetischen Behandlung der perniciösen Anämie". Sie gingen hiermit einen Schritt weiter, indem sie ein von den Blutungsanämien, von denen ja Whipple und Robscheit-Robbins ausgegangen waren, sehr wesentlich verschiedenes Krankheitsbild zu beeinflussen trachteten. Der Erfolg gab ihnen recht: si e erreichten eine schnelle und sichere Remission; die körperlichen Veränderungen der roten Blutzellen schwanden, ihre Zahl und der Farbstoffgehalt des Gesamtblutes stiegen, während der Gallenfarbstoff im Serum weniger wurde und die Färbezahl zurückging. Nur bei fortgeschrittenen Zerstörungserscheinungen im Rückenmarke waren die Erfolge

schlechte. Die Forscher gaben in der Regel täglich 120—240 g Kalbsleber, oder anfänglich auch Niere, in rohem Zustande oder kurz gebraten. Daneben verabreichten sie eine kohlehydrat- und vitaminreiche aber durchaus fettarme Kost. Zur Behebung der Beschwerden von seiten des Magens erhielten die Kranken verdünnte Salzsäure. Die Beobachtungen der Amerikaner stützen sich auf eine große Zahl von Fällen. Sie wurden von zahlreichen Forschern nachgeprüft und bestätigt.

Vergleicht man die Ergebnisse verschiedener Untersucher miteinander, so findet man zwar hierin eine deutliche Uebereinstimmung, dagegen ein ganz außerordentliches Auseinandergehen in den Deutungsversuchen, und es sind über den Wirkungsmechanismus der Leberdiät die widerstreitendsten Ansichten laut geworden.

Ein Teil der Beobachter — ich nenne hier nur Seyderhelm, Seyderhelm-Opitz und V. Schilling — meinte, es handele sich um eine direkte Anregung des Knochenmarkes zu erhöhter Tätigkeit, und stützte seine Anschauung darauf, daß die Erythrocytenzahl anstieg, ebenso, wie der Hämoglobingehalt des Blutes. Dabei wurden in den daraufhin beobachteten Fällen vermehrte vitalgranulierte, also jugendliche rote Blutkörperchen gefunden. Es erweckte also den Anschein, als ob unter der Leberdiät die Knochenmarkstätigkeit angeregt würde und in größerer Menge normale jugendliche rote Blutzellen in das Blut ausgeschwemmt würden.

Ein anderer Teil der Beobachter, darunter vor allem Jungmann, tritt mit Schärfe dafür ein, daß es sich nicht um eine erhöhte Neubildung, sondern um einen verminderten Zerfall handele. Als Kriterium hierfür führt er die Verminderung der Urobilinausscheidung und die Verminderung des indirekten Bilirubins im Serum an. Er muß allerdings das Auftreten vermehrter reticulierter Zellen zugeben. Bei gesunden Versuchspersonen fand er ebenfalls ein Ansteigen der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes, vereint mit einem Absinken der Urobilinausscheidung. Er nimmt an, daß sich der wirksame Körper zwar am meisten in der Leber findet, daß er aber auch im Muskelfleisch und in den Nieren vorhanden ist.

Sowohl die Deutung des Lebereffektes als eine Steigerung der Blutbildung, als auch die Annahme eines verminderten Blutabbaues

unter der Leberdiät, wurde mit großer Heftigkeit von den Autoren gegeneinander verfochten und hat dadurch etwas Starres und Einseitiges bekommen. Meiner Ansicht nach sind die beiden Anschauungen nicht voneinander zu trennen, und es handelt sich bei der Leberdiät sowohl um eine vermehrte Neubildung, als auch um eine Einschränkung des Abbaues des Blutes. Daß diese letzte Tatsache nicht einseitig in den Vordergrund gedrängt werden darf, zu Ungunsten der Theorie von der vermehrten Neubildung, geht schon daraus hervor, daß die grundlegenden Versuche ja gerade an normalen, künstlich entbluteten Hunden unternommen worden sind. Es kann sich also nicht um eine reine Bremsung des Blutzerfalls, sondern nur um eine Steuerung von Zerfall und Aufbau handeln. Hierzu kann ich vielleicht bemerken, daß es an unserer Klinik gelang, eine vollkommen erschöpfte, hoffnungslos erscheinende aplastische Anämie nach einer Bluttransfusion durch Leber anzuregen und weitgehend zu bessern.

Bei den Behandlungen der perniciösen Anämie mit Leberdiät konnten auch an unserer Klinik bei einem großen Krankenmaterial die gleichen Erfolge, wie anderenorts erzielt werden. Bei der klinischen Beobachtung des Krankheitsverlaufes konnten nun einige Tatsachen festgestellt werden, über die hier berichtet werden soll. Bei seinen therapeutischen Versuchen fiel es Beck auf, daß manche Kranke nach längerer Behandlung zu Gallensteinkoliken neigten. Röntgenologisch waren Konkrementbildungen nicht mit Sicherheit nachweisbar. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß es sich um vorwiegend aus Cholesterin bestehende Gebilde handelt. Diese Wahrnehmung veranlaßte Beck dazu, den Cholesterinspiegel im Serum mit Leber behandelter Kranker festzustellen, und er kam zu der überraschenden Tatsache, daß im Gegensatz zu den sonstigen bei Anämien gemachten Befunden der Wert ein hoher war, nämlich gegen 0,200% und darüber.

Es führte also die Verabfolgung von Leber zu einer dauernden Hypercholesterinämie, wie sie bisher nur bei Pflanzenfressern, und bei Allesfressern, wie ich es oben schilderte, nur unter besonderen Versuchsbedingungen beobachtet werden konnte. Um nun die am Krankenbette gemachten Beobachtungen an experimentellem Material weiter prüfen und klären zu können, begann ich auf Veranlassung von Beck Untersuchungen an gesunden Menschen über

den Einfluß der Leberfütterung auf das rote Blutbild und den Cholesterinspiegel im Serum.

Mit besonderer Absicht und auf Grund von besonderen Vorversuchen wurde nicht das Gesamtorgan angewandt, sondern ein wäßriger Auszug aus der Leber, eine Leberbrühe, wurde den Versuchspersonen verabreicht. Diese wurde in unserer Anstaltsküche folgendermaßen hergestellt:

Es wurden 500,0 g fein gewiegter Leber mit ½ Liter Wasser 20 Minuten stehen gelassen und dann 5 Minuten gekocht. Danach wurde die Brühe durch ein Tuch zum Klären gegeben und warm getrunken. Sie enthält nach Untersuchungen von B e c k und mir nur Spuren von Eiweiß, das vermittels der Kochprobe und mit Sulfosalicylsäure nachgewiesen wurde. Ferner fanden sich ca. 1% Traubenzucker, den wir mit der Trommer'schen und der Nylander'schen Probe feststellten, und dessen Menge mit dem Polarimeter ermittelt wurde. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um hydrolysiertes Glykogen. Merkwürdigerweise waren keine Gallensäuren mit der Pettenkofer'schen Reaktion nachweisbar, auch nachdem ich eine größere Menge Leberbrühe im Exhaustor kalt eingedickt hatte. Auch Gallenfarbstoffe konnten weder mit der Rosin'schen, noch mit der Gmelin'schen Probe nachgewiesen werden. Eine Untersuchung auf Blutfarbstoff im Benzidin blieb ergebnislos.

Ganz besonders bedeutungsvoll erscheint es mir, daß sich Cholesterin niemals deutlich aus der Leberbrühe isolieren ließ. Nachdem der Versuch des Nachweises in kleineren Mengen mehrmals ohne Ergebnis geblieben war, benutzte ich die im Exsiccator hergestellten Trockenrückstände von je 1 Liter verdampfter Leberbrühe, die ich nach der Authenrieth'schen Methode weiterverarbeitete. Hierbei kamen nur so geringe Mengen Cholesterin zutage, daß ihre Werte kolorimetrisch nicht faßbar waren.

In weiteren Versuchen stellte B e c k ferner fest, daß der wirksame Bestandteil der Leberbrühe in einer Fraktion des wäßrigen Extraktes enthalten ist, die nach Enteiweißung durch Kochen aus dem eiweißfreien Filtrat mittels Aethylalkohol ausfällbar ist. Sie enthält nach seinen Untersuchungen ca. 0,3% Stickstoff und ist frei von Eiweiß und fettähnlichen Stoffen. Diese Analyse scheint mit den Angaben von M i n o t und M u r p h y über das von ihnen verwandte Extrakt übereinzustimmen. Sie isolierten eine mit Alkohol

fällbare, in Aether unlösliche Substanz, die 7,0% Stickstoff und Spuren von Eiweiß und Schwefel enthielt. Sie war ebenfalls frei von Lecithinen und anderen Lipoiden.

In einer größeren Arbeit untersuchten Minot, Murphy, Cohn und andere die Wirksamkeit der einzelnen Fraktionen bei der Isolierung des wirksamen Prinzips, wobei sie zu ähnlichen Ergebnissen gelangten, wie sie oben geschildert wurden. Sie stellten dabei fest, daß zunächst die unlöslichen Rückstände bei der Verarbeitung mit Wasser, dann das in verschiedenen Abteilungen gefällte Eiweiß, sowie die in Alkohol und Aether löslichen Stoffe für die Blutbildung durchaus unwirksam waren, während sich der gesuchte wirksame Stoff in der letzten Abteilung, dem Alkoholniederschlage, befand.

In ähnlicher Weise werden zahlreiche Extrakte im großen fabrikmäßig hergestellt, ich nenne hier nur das Hepartrat der Nordmarkwerke.

Die für die vorliegende Arbeit benutzten Versuche habe ich in folgender Weise angestellt:

Als Versuchspersonen hatten sich mir in überaus freundlicher Weise Kollegen zur Verfügung gestellt, denen ich hier für ihre Bereitwilligkeit meinen herzlichsten Dank sage. Einen Teil der Versuche habe ich an mir selbst durchgeführt.

Nach einer Anfangsuntersuchung, die in einer Bestimmung der Erythrocytenzahl, der Erythrocytenresistenz, des Hämoglobingehaltes und des Cholesterinspiegels im Serum bestand, erhielten die Gesunden täglich 400,0 g Leberbrühe zu trinken. Nach gewisser Zeit — ungefähr nach zwei, bzw. nach 4 Wochen — wurden dann die zu Anfang gemachten Untersuchungen wiederholt.

Zur Hämoglobinbestimmung benutzte ich die Sahli'sche, zur Cholesterinbestimmung die Authenrieth'sche kolorimetrische Methode. —

Meine Untersuchungen über die Blutbildung unterscheiden sich von denen anderer Autoren darin, daß bei diesen eine ein- oder mehrmalige Dosis von Organextrakten meist parenteral gegeben wurde, während es sich hier um eine längere Periode peroraler Darreichung handelt. Es sind auch meines Wissens die ersten ausführlicheren Experimente, die an gesunden Menschen mit dieser Fragestellung unternommen wurden.

Ueber die subjektiven Empfindungen der Versuchspersonen, die sonst keinen weiteren Kostvorschriften unterworfen wurden, ist nichts besonderes zu berichten. Es bestand während der ganzen Versuchszeit absolutes Wohlbefinden, wie ich auch aus eigenster Erfahrung versichern kann.

Im Blute beobachtete ich nun während der Versuche zunächst ein Ansteigen der Zahl der roten Blutkörperchen, sowie eine etwas geringere Vermehrung des Blutfarbstoffes. In einigen Fällen war die Zunahme eine ganz außerordentliche, die teilweise die normalen Grenzen weit überschreitende Werte erzeugte. Aber auch dann, wenn nur eine geringe Veränderung der Zahlenverhältnisse zutage trat, war stets eine deutliche Neigung zur Erhöhung der Zahlen von roten Blutkörperchen und Blutfarbstoffgehalt zu erkennen.

Von großem Interesse war nun die Beobachtung, daß es parallel zum Ansteigen der Zellenzahl zu einer Hebung des Cholesterinspiegels kam. Diese war in den ersten 14 Tagen am energischsten, während sich nach weiteren 2 Wochen keine neue Erhebung, sondern eine ganz leichte Tendenz zum Absinken der Werte zeigte.

In der Annahme, daß mit diesen Veränderungen auch eine Aenderung der Resistenz der roten Blutkörperchen vergesellschaftet sein könnte, untersuchte ich auch diese. Die Veränderungen der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen gegen Kochsalzlösungen verschiedener Stärke war zwar nicht sehr erheblich, doch ließ sich in allen von mir untersuchten Fällen zum mindesten eine deutliche Neigung zur Steigerung der Resistenz während der Versuche nachweisen.

Anschließend füge ich meine Versuchsprotokolle bei:

1. ♂, 23 Jahre alt, gesund. 10. 2.: 4 200 000 Rote, 79% Hämoglobin, 0,170% Cholesterin, Resistenz 0,54—0,36. Erhielt vom 12. 2. bis 25. 3. täglich 400 ccm Leberbrühe. 27. 2.: 6 040 000 Rote, 85% Hämoglobin, 0,280% Cholesterin, Resistenz 0,52—0,32. 31. 3.: 6 560 000 Rote, 105% Hämoglobin, 0,252% Cholesterin, Resistenz 0,48—0,28.

2. Bo. ♂, 24 Jahre alt, gesund. 3. 3.: 4 800 000 Rote, 90% Hämoglobin, 0,182% Cholesterin. Resistenz wurde nicht bestimmt. Erhielt vom 4. 3. bis 18. 3. täglich 400 ccm Leberbrühe. 20. 3.: 5 380 000 Rote, 95% Hämoglobin, 0,272% Cholesterin.

3. Na. ♂, 21 Jahre alt, gesund. 21. 3.: 5 300 000 Rote, 88% Hämoglobin, 0,128% Cholesterin, Resistenz 0,48—0,34. Erhielt vom 21. 3. bis 19. 4. täg-

lich 400 ccm Leberbrühe. 10. 4.: 6 780 000 Rote, 99% Hämoglobin, 0,250% Cholesterin, Resistenz 0,50—0,28. 19. 4.: 7 350 000 Rote, 99% Hämoglobin, 0,248% Cholesterin, Resistenz 0,48—0,28.

4. Wo. ♂, 21 Jahre alt, gesund. 20. 3.: 5 080 000 Rote, 94% Hämoglobin, 0,118% Cholesterin, Resistenz 0,50—0,26. Erhielt vom 21. 3. bis 22. 4. täglich 400,0 ccm Leberbrühe. 5. 4.: 5 960 000 Rote, 93% Hämoglobin, 0,180% Cholesterin, Resistenz 0,50—0,30. 23. 4.: 5 840 000 Rote, 99% Hämoglobin, Resistenz 0,50—0,24, Cholesterin wurde an diesem Tage nicht bestimmt.

5. Ba. ♂, 42 Jahre alt, gesund. 26. 3.: 4 600 000 Rote, 75% Hämoglobin, 0,140% Cholesterin, Resistenz 0,52—0,36 . Erhielt vom 26. 3. bis 23. 4. täglich 400,0 ccm Leberbrühe. 10. 4.: 4 830 000 Rote, 81% Hämoglobin, 0,224% Cholesterin, Resistenz 0,50—0,32. 23. 4.: 5 210 000 Rote, 87% Hämoglobin, 0,202% Cholesterin, Resistenz 0,50—0,24.

Zur Ergänzung der Werte bei gesunden Menschen füge ich aus unserem klinischen Material einige Fälle bei, die wegen sekundärer Anämien Leber enthielten:

6. Ho. ♂, 3 Jahre alt, Mesenterialdrüsentuberkulose, Anämie. 16. 2.: 3 200 000 Rote, 58% Hämoglobin. Erhielt vom 29. 2. bis 8. 3. täglich 100,0 ccm Leberbrühe. 1. 3.: 0,162% Cholesterin. 8. 3.: 3 520 000 Rote, 62% Hämoglobin. Erhielt vom 19. 3. bis 7. 4. wieder täglich 100,0 ccm Leberbrühe. 30. 3.: 3 960 000 Rote, 69% Hämoglobin. 10. 4.: 0,180% Cholesterin.

7. Ni. ♀, 35 Jahre alt, Polyarthritis rheumatica. 12. 4.: 3 700 000 Rote, 60% Hämoglobin. 16. 4.: 0,142% Cholesterin. 19. 4.: 3 890 000 Rote, 64% Hämoglobin. Erhielt vom 21. 4. bis 25. 5. täglich 300,0 ccm Leberbrühe. 27. 4.: 4 950 000 Rote, 81% Hämoglobin, 0,152% Cholesterin. Hatte dann einen neuen Schub mit Gelenkerscheinungen und leichtem Fieber. 4. 5.: 4 170 000 Rote, 72% Hämoglobin, 0,142% Cholesterin. Leichte Besserung des Krankheitszustandes. 11. 5.: 4 900 000 Rote, 77% Hämoglobin, 0,143% Cholesterin. Neuer leichter Schub! 18. 5.: 4 670 000 Rote, 95% Hämoglobin. 25. 5.: 4 440 000 Rote, 97% Hämoglobin, 0,168% Cholesterin.

8. Schu. ♀, 9 Jahre alt, Endocarditis ulcerosa. 30. 1.: 3 320 000 Rote, 59% Hämoglobin. Erhielt vom 30. 1. bis 3. 4. täglich 100,0 ccm Leberbrühe. 10. 2.: 3 500 000 Rote, 56% Hämoglobin. 27. 2.: 4 400 000 Rote, 73% Hämoglobin. 14. 3.: 4 600 000 Rote, 76% Hämoglobin, 0,140% Cholesterin. Erneute Temperaturerhöhung! 24. 3.: 4 090 000 Rote, 1. 4.: 0,140% Cholesterin. 18. 4.: 0,170% Cholesterin. 21. 4.: 4 660 000 Rote, 76% Hämoglobin.

9. En. ♀, 18 Jahre alt, Bronchopneumonien. 5. 5.: 3 620 000 Rote, 69% Hämoglobin, 0,170% Cholesterin. Erhielt seit dem 5. 2. täglich 300,0 ccm Leberbrühe. 11. 5.: 4 400 000 Rote, 80% Hämoglobin, 0,196% Cholesterin. Temperaturerhöhung und neue physikalische Befunde! 18. 5.: 4 060 000 Rote, 83% Hämoglobin. 25. 5.: 3 480 000 Rote, 81% Hämoglobin. Bedeutende Besserung der klinischen Befunde! 30. 5.: 4 820 000 Rote, 83% Hämoglobin, 0,196% Cholesterin.

10. Ju. ♀, 20 Jahre alt, sekundäre Anämie nach Abortblutungen. 15. 3.: 2 080 000 Rote, 30% Hämoglobin, 0,120% Cholesterin. Erhielt vom 15. 3. bis 5. 4. 2mal täglich 2 Eßlöffel Hepartat. 22. 3.: 3 200 000 Rote, 34% Hämoglobin. 29. 3.: 3 650 000 Rote, 38% Hämoglobin, 0,132% Cholesterin. 4. 4.: 3 900 000 Rote, 46% Hämoglobin.

Ich füge die Ergebnisse in einer tabellarischen Uebersicht bei (Tabelle 1) und gebe außerdem noch eine Tabelle, in der zum leichteren Vergleiche der einzelnen Kolonnen von Tabelle 1 die Versuchsergebnisse in Prozenten der Anfangswerte (= 100%) zusammengestellt sind.

Versuchen wir, den Mechanismus der Aenderungen des Blutbildes zu analysieren, so müssen wir zweierlei Möglichkeiten im Auge behalten, welche geeignet sind, die Erythrocytenzahl und den Hämoglobingehalt zu vergrößern. In erster Linie kommt wohl eine Steigerung der Neubildung in Frage. Andererseits kann die Vermehrung der roten Blutkörperchen auch durch eine Hemmung des Blutzerfalls zustande kommen. Endgültig kann diese Frage auf Grund der vorliegenden Beobachtungen nicht entschieden werden. Wohl weist das regelmäßige Zustandekommen der Resistenzsteigerung den Versuch einer Deutung dahin, daß es sich wirklich um eine vermehrte Neubildung und Ausschüttung von Zellen handelt. Es ist in einer Arbeit von Snapper schon darauf hingewiesen worden, daß nach starken Blutverlusten dieselbe Erscheinung zutage tritt. In dieselbe Richtung führt uns die Steigerung der Blutfarbstoffwerte, die nicht entsprechend der zahlenmäßigen Vermehrung der Zellen steigen, sondern erheblich geringer bleiben. Ihnen entsprechen die Färbezahlen, die sich senken, uns also einen geringeren Farbstoffgehalt der einzelnen Zelle anzeigen. Bedenkt man die schon lange bekannte Tatsache, daß der Farbstoffgehalt älterer roter Blutkörperchen ein höherer ist, als der der jugendlicheren, so findet man auch hier eine deutliche Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Resistenzprüfungen im Lichte der Snapper'schen Arbeit. Schreibt doch auch Naegeli:

„Der Wiederersatz der Blutzellen geht häufig mit starken Reizerscheinungen der blutbildenden Organe einher und mit unreifen Formen der weißen und roten Blutkörperchen. Dabei bleibt die Hämoglobinausbildung der Zellen zurück, so daß die

Zahlenwerte wieder normal sein können, während noch beträchtliche Hämoglobinarmut besteht. Es erfolgt also die Bildung neuer Zellen schneller, als die vollkommene Ausstattung mit Hämoglobin."

Es ist leider bei uns versäumt worden, diese Erscheinungen an vitalgefärbten Zellen zu studieren. Doch finden sich bei anderen sehr zuverlässigen Untersuchern Angaben darüber, daß stets zahlreiche reticulierte und vitalgranulierte Zellen auftreten.

Interessant ist nun die regelmäßige Steigerung des Cholesterinspiegels, die mit der Anfachung der Neubildung parallel geht. Mir erscheint in diesem Zusammenhange die schon aus früheren Arbeiten bekannte Tatsache beachtlich, daß bei der nach größeren Blutverlusten, bzw. Aderlässen auftretenden stürmischen Ersatzbildung von roten Blutzellen häufig eine Lipämie, eine Aderlaßlipämie, beobachtet wurde. Es scheint sich also hierbei — soweit ich es zu beurteilen wage — um einen engen Zusammenhang zwischen beiden Vorgängen zu handeln. Andererseits erscheint es mir sehr wohl möglich zu sein, die Steigerung der Resistenz mit der des Cholesterinspiegels, sowie der Erhöhung der Erythrocytenzahl in eine nähere Beziehung zu bringen. Ob allerdings die Cholesterinsteigerung als primärer Vorgang die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten erhöhen hilft, und dadurch die Blutmauserung einschränkt, kann nur vermutet werden. Man kann hier sowohl in Betracht ziehen, daß das Cholesterin als wichtiger Baustein den Neubau von Erythrocyten fördert, als auch andererseits, daß es die Lipoidhülle der Zellen verstärken hilft und, wie ich es eben auseinandersetzte, durch Resistenzsteigerung die Blutmauserung einschränkt.

Die mitgeteilten Befunde und Ueberlegungen haben den speziellen Zweck verfolgt, die Einwirkung der Leberfütterung auf die Erythrocytenzahl und die weiteren Verhältnisse des Blutes zu beleuchten. In erster Linie kam es mir darauf an, die Zusammenhänge zwischen Erythrocytenzahl und Cholesteringehalt des Blutes festzustellen. Es muß aber auch auf das besondere Interesse der Tatsache hingewiesen werden, daß es mir in meinen Versuchen gelang, bei einem Allesfresser — als ein solcher darf der Mensch ja wohl angesprochen werden — ohne eine Zufuhr von Cho-

lesterin und ohne unterstützende Maßnahmen, wie Eiweißmast und Kastration, eine längerdauernde Hypercholesterinämie zu erzeugen.

Es bleibt ein weiteres dankbares Arbeitsfeld, die Wege zu suchen, die zu einer endgültigen Klärung aller dieser Tatsachen führen.

Zum Schluß ist es mir eine vornehme Pflicht, den Herren, die mir diese Arbeit förderten, meinen herzlichen Dank zu sagen: Herrn Geh. Rat Klemperer für die freundliche Ueberlassung des klinischen Materials, Herrn Prof. Jakoby für seine liebenswürdige Unterstützung bei den chemischen Arbeiten, und Herrn Oberarzt Dr. Beck für die Anregung zur Behandlung dieses Themas.

Tabelle 1:

Name:	Datum:	Erythrocyten:	Hämoglobin:	Resistenz:	Cholesterin:
X. X.	10. 2. 28	4 200 000	79%	0,54—0,36	0,170%
	27. 2. 28	6 040 000	85%	0,52—0,32	0,280%
	31. 3. 28	6 560 000	105%	0,48—0,28	0,252%
Bo.	3. 3. 28	4 800 000	90%		0,182%
	20. 3. 28	5 380 000	95%		0,272%
Na.	21. 3. 28	5 300 000	88%	0,48—0,34	0,128%
	10. 4. 28	6 780 000	99%	0,50—0,28	0,250%
	19. 4. 28	7 350 000	99%	0,48—0,28	0,248%
Wo.	20. 3. 28	5 080 000	94%	0,50—0,26	0,118%
	5. 4. 28	5 960 000	93%	0,50—0,30	0,180%
	23. 4. 28	5 840 000	99%	0,50—0,24	
Ba.	26. 3. 28	4 600 000	75%	0,52—0,36	0,140%
	10. 4. 28	4 830 000	81%	0,50—0,32	0,224%
	23. 4. 28			0,50—0,24	0,202%
Ho.	16. 2. 28	3 200 000	58%		
	1. 3. 28				0,162%
	8. 3. 28	3 520 000	62%		
	30. 3. 28	3 960 000	69%		
	10. 4. 28				0,180%
Ni.	12. 4. 28	3 700 000	60%		
	16. 4. 28				0,142%
	19. 4. 28	3 890 000	64%		
	27. 4. 28	4 950 000	81%		0,152%
	4. 5. 28	4 710 000	72%		0,142%
	11. 5. 28	4 900 000	77%		0,143%
	18. 5. 28	4 670 000	95%		
	25. 5. 28	4 440 000	97%		0,168%
Schu.	30. 1. 28	3 320 000	59%		
	10. 2. 28	3 500 000	56%		
	27. 2. 28	4 400 000	73%		
	14. 3. 28	4 600 000	76%		0,140%
	24. 3. 28	4 090 000	70%		
	1. 4. 28				0,140%
	18. 4. 28				0,170%
	21. 4. 28	4 660 000	76%		
En.	5. 5. 28	3 620 000	69%		0,170%
	11. 5. 28	4 400 000	80%		0,196%
	18. 5. 28	4 060 000	83%		
	25. 5. 28	3 480 000	81%		
	30. 5. 28	4 820 000	83%		0,196%
Ju.	15. 3. 28	2 080 000	30%	Hepartrat!	0,120%
	22. 3. 28	3 200 000	34%		
	29. 3. 28	3 650 000	38%		0,132%
	4. 4. 28	3 900 000	46%		

Tabelle 2:

Versuchsergebnisse in Prozenten der Anfangswerte
(Anfangswert = 100%)

Name:	Datum:	Erythrocyten:	Hämoglobin:	Cholesterin:
X. X.	27. 2. 28	144%	108%	165%
	31. 3. 28	156%	133%	148%
Bo.	20. 3. 28	112%	106%	149%
Na.	10. 4. 28	128%	113%	195%
	19. 4. 28	139%	113%	194%
Wo.	5. 4. 28	117%	99%	153%
	23. 4. 28	115%	105%	
Ba.	10. 4. 28	105%	108%	160%
	23. 4. 28			144%
Ho.	8. 3. 28	110%	107%	
	30. 3. 28	123%	119%	
Ni.	19. 4. 28	106%	107%	
	27. 4. 28	134%	135%	100%
	4. 5. 28	127%	120%	101%
	11. 5. 28	133%	128%	
	18. 5. 28	126%	158%	
	25. 5. 28	120%	162%	117%
Schu.	10. 2. 28	109%	95%	
	27. 2. 28	133%	124%	
	14. 3. 28	137%	129%	
	24. 3. 28	124%	119%	
	21. 4. 28	140%	129%	
En.	11. 5. 28	122%	114%	115%
	18. 5. 28	112%	120%	
	25. 5. 28	96%	117%	
	30. 5. 28	136%	120%	115%
Ju.	22. 3. 28	154%	113%	
	29. 3. 28	176%	127%	110%
	4. 4. 28	183%	153%	

Literatur-Verzeichnis.

Anitschkow, N.: Die Bedeutung des erhöhten Cholesteringehaltes für die Entstehung der Atherosklerose. Dtsch. med. Wochenschr. 1914.

Bang, I.: Ueber Lipämie I. Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 90.

— Ueber Lipämie II—IV. ebenda 1918- Bd. 91.

— Ueber Cholesterinämie. ebenda 1918, Bd. 91.

Beck, W.: Einwirkungen der Leberdiät auf das rote Blutbild und den Cholesteringehalt des Blutes. Kli. Wo. 1928, Nr. 26.

— Ueber die Leberbehandlung der perniciösen Anämie. Therapie d. Gegenwart, März 1928.

Carnot, P.: zitiert nach M. u. A. Leffkowitz.

Cohnstein, W.: Ueber therapeutische Anwendung von Milzextrakt. Allgem. med. Centralztg. 1896, Nr. 43.

Edelmann, Fr.: Ueber Ursache und Entstehung der Aderlaßlipämie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 30. 221. 1922.

Goldscheider u. Jakob: Ueber die Variationen der Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. 1894, Bd. 25.

Hermann u. Neumann: Ueber den Lipoidgehalt des Blutes normaler und schwangerer Frauen, sowie neugeborener Kinder. Biochem. Zeitschr. Bd. 63.

Jungmann, P.: Ueber die Wirkungsweise der Leberdiät bei der perniciösen Anämie. Kli. Wo. 1928, Nr. 10.

Kusczinsky: Mensch und Steppe. Leipzig 1925.

Leffkowitz, M.: Zur Aetiologie der Arteriosklerose II. Therapie der Gegenwart, Oktober 1925.

Leffkowitz, M. u. A.: Ueber die Wirkung von Serum, Knochenmarks- und Milzextrakten auf die Blutbildung (Carnot's Hämopoëtine). Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925, Bd. 48.

Leffkowitz, M. u. D. Rosenberg: Lipoidfütterung und Organbefunde bei Omnivoren. Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1926, Bd. 34.

Löwenthal, K.: Zur Aetiologie der Arteriosklerose I. Therapie der Gegenwart, September 1925.

— Die experimentelle Atherosklerose bei Omnivoren. Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1926, Bd. 34.

— Orte der Lipoidablagerung und Wege der Lipoidzufuhr. Verhandl. d. path. Gesellsch. 21. Tagung 1926.

Lubarsch, O.: Ueber alimentäre Schlagaderverkalkung. Münch. med. Wochenschr. 1910.

Minot u. Murphy: Treatment of pernicious anemia by special diet. Journ. of Americ. med. assoc. Bd. 87. 7.

Minot, Murphy, Cohn und andere: Ueber das wirksame Prinzip der Leber. Journ. of biol. chem. Bd. 74. 1.

Munk: zitiert nach Bang.

Murphey, Monroe u. Fitz: Ueber Erfolge der Leberdiät bei perniciöser Anämie. Journ. of Americ. med. assoc. Bd. 88. 16.

Naegeli, O.: Das Blut. In: Pathologische Anatomie von Aschoff, 6. Aufl., Bd. 2, pag. 163.

Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 2. Aufl. 1922.

— Wirkungen und Ausblicke der Lebertherapie bei Anämia perniciosa. Kli. Wo. 1928, Nr. 19.

Schönheimer, R.: Ueber die Resorptionsbeschleunigung des Cholesterins bei Anwesenheit von Desoxycholsäure. Biochem. Zeitschr. 1924, 147.

— Ueber die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. Virchows Archiv 1924, Bd. 249.

Seyderhelm, R.: Ergebnisse der diätetischen Behandlung der perniciösen Anämie. Kli. Wo. 1928, Nr. 1.

Seyderhelm, R. u. G. Opitz: Ueber Leberextraktbehandlung der perniciösen Anämie. Kli. Wo. 1928, Nr. 5.

Snapper, J.: Vergleichende Untersuchungen über junge und alte rote Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43.

Steinbiß, W.: Ueber experimentelle alimentäre Atherosklerose. Virchows Archiv Bd. 212, 1913.

Versé, M.: Ueber die experimentelle Lipo-Cholesterinämie. Beitr. z. path. Anat. und z. allg. Path. 1917, Bd. 63.

Wacker, L. u. W. Hueck: Ueber die experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wochenschr. 1913.

— Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1913, Bd. 71 und 1914, Bd. 74.

— Ueber die Beziehungen des Cholesterins zum intermediären Fettstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 100.

Whipple u. Robscheit-Robbins: Blood regeneration in severe anemia. Americ. journ. of physiol. Bd. 72, 3 und 79, 2.

Lebenslauf.

Am 29. August 1904 wurde ich zu Berlin als Sohn des juristischen Hilfsarbeiters, Referendar a. D. Julius Forßmann und seiner Ehefrau Emmy, geb. Hindenberg geboren. Ich wurde auf den Namen Werner Theodor Otto getauft und im evangelischen Glauben erzogen.

Im Herbst 1910 wurde ich in die Vorschule des Askanischen Gymnasiums zu Berlin eingeschult, in das ich im Herbst 1913 mit meiner Versetzung nach Sexta eintrat. Am 16. September 1916 verlor ich meinen Vater, der als Hauptmann d. L. in Galizien fiel, nachdem er bereits seit August 1914 wieder im Heeresdienst gewesen war. Meine Erziehung lag seitdem ganz in den Händen meiner Mutter. Am 14. März 1919 wurde ich in der Kaiser-Wilhelm-Gedächtniskirche zu Berlin konfirmiert, nachdem ich ein Jahr lang am Konfirmandenunterricht teilgenommen hatte. Im Herbst 1919 erhielt ich mit meiner Versetzung nach Obersekunda die Berechtigung zum Einjährig-freiwilligen Militärdienst.

Am 5. September 1922 verließ ich mit bestandener Reifeprüfung das Askanische Gymnasium zu Berlin und ließ mich am 10. Oktober 1922 auf der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin immatrikulieren und in die medizinische Fakultät einschreiben.

Nach 5 Semestern, die ich teils zum Besuch der vorgeschriebenen Vorlesungen und Uebungen benutzte, teils zu werkstudentischer Arbeit — ich war in den beiden ersten Semestern während der Inflationszeit als Hilfskraft in der Buchhalterei einer Berliner Bank tätig — teils als Famulus auf der Berliner Anatomie verbrachte, bestand ich am 25. Februar 1925 das medizinische Vorexamen.

Ich widmete mich dann 5 Semester lang dem klinischen Studium, das ich in der Hauptsache und nach Möglichkeit praktisch betrieb. Ich war daher neben dem Besuche der vorgeschriebenen Vorlesungen, Kliniken und Uebungen auf verschiedenen Kliniken und Instituten praktisch tätig, um mir im persönlichen Verkehr mit Kranken die nötigen klinischen Erfahrungen zu erwerben.

(1. VIII.—1. XI. 1925 auf der IV. med. Universitätsklinik als Famulus,
1. XI. 1925—31. I. 1926 auf der geburtshilflichen Poliklinik der Universitätsfrauenklinik als Hausprakt.,
1. IIII.—30. IV., 15. VII.—31. VIII. 1926 auf der I. Ohrenklinik,
1. IX.—1. XII. 1926 auf dem pathol. Institut der Universität,
1. XII. 1926—1. VII. 1927 auf der IV. med. Universitätsklinik als Famulus.)

Zum 1. Juli 1927 gab ich diese praktische Tätigkeit auf, um mich ganz den Vorbereitungen zum Staatsexamen widmen zu können, das ich am 16. Januar 1928 bestand.

Vom 1. II.—31. X. 1928, war ich als Medizinalpraktikant auf der IV. med. Universitätsklinik, wo ich mich auch mit der Abfassung meiner Dissertation beschäftigte. Den Rest meines praktischen Jahres verbringe ich als Hilfsassistent auf der Anatomischen Anstalt der Universität Berlin. Am 20. XII. 1928 reichte ich der Berliner medizinischen Fakultät meine Dissertation „Ueber die Wirkung der Leberfütterung auf das rote Blutbild und den Cholesterinspiegel im Serum des gesunden Menschen“ ein.